FORMACIÓN CONTINUADA

Bases epidemiológicas y de bioestadística en la investigación médica

M. L. Canals Pol -Lina

Médico de Sanidad Marítima ISM Tarragona. Presidenta de la Sociedad Española de Medicina Marítima (SEMM)

RESUMEN
El objetivo de este artículo es repasar conceptos básicos de bioestadística y epidemiología para ser aplicados en Medicina del Trabajo Marítimo. Interesa fomentar que la presentación de trabajos de investigación en nuestro ámbito siga estas bases del método científico de una forma lógica, comprensible paso a paso, a modo de guía práctica. Se hace una descripción y resumen de los principales recursos epidemiológicos y estadísticos, intentando huir de la formulación matemática. Pretendemos que sea un artículo de formación continuada. Compilación descriptiva de las bases epidemiológicas y estadísticas a modo de ayuda en la comprensión de artículos médicos y como guía previa a la publicación de los mismos. La lectura y confección de artículos médicos implica un conocimiento de las bases epidemiológicas y estadísticas, ello sigue unas premisas definidas en conceptos y un orden predeterminado que debe ser tenido en cuenta.
Palabras clave: educación médica continuada, diseño de investigaciones, métodos epidemiológicos, modelos de estadística.

BIOSTATISTIC AND EPIDEMIOLOGICAL BASIS IN MEDICAL RESEARCH
ABSTRACT
The objective of this article is to review statistic and epidemiological concepts to be used in Occupational Maritime Medicine. Our goal is to promote scientific research and publications on this field following scientific methods in a logic and comprehensive way, step by step, as a practical guide. That's why we make a description and a summary of epidemiological and statistic resources. We try to avoid mathematic formulations for a continuing education article. Here it is a descriptive compilation of statistic and epidemiological basis as a help to understand medical articles and as a previous guide to help in their publication. Lecture and production of medical articles implies a knowledge of statistic and epidemiological basis. This process follows defined and ordered rules to be taken into account.
Keywords: Education, Medical, Continuing. Research Design, Epidemiologic Methods. Models, Statistical

INTRODUCCIÓN

La investigación es tan antigua como el pensamiento humano, somos curiosos por naturaleza y ello nos ha llevado tanto a magníficas como a horripilantes formas de investigación, la historia lleva buena cuenta de nuestra metodología. Las fuentes del conocimiento científico hay que buscarlas en la filosofía clásica, de ahí sacamos dos palabras primigenias que nos conducirán hacia el conocimiento lógico *"inducción"* y *"deducción"*. Según Aristóteles, con la inducción, partiendo de una enumeración suficiente que arranca de los entes singulares (plano sensible), se desemboca en lo universal (plano inteligible o plano de los principios)[1]. El proceso deductivo sería todo lo contrario, de un todo iríamos deduciendo las partes. En estos procesos grandes filósofos han ido aportando su granito de arena, como por ejemplo Francis Bacon (escolástico, formuló las condiciones para que la inducción constituyese la base de las ciencias experimentales, aunque casi nunca se da en la realidad una enumeración suficiente), Leibniz (racionalista), Hume (hábito de observación), Kant (trascendentalista)... Las matemáticas pretenden que pongamos los pies en el suelo pero siembran las dudas con sus principios, especialmente cuando hablamos de probabilidades y nos preguntamos: ¿en qué medida, casi siempre estadística, puede ser probable una inferencia inductiva determinada? El lenguaje matemático, de entrada resulta especialmente complicado para los no habituados, lo diría de esta manera: demostrar una propiedad $P(n)$ que depende de los números naturales; si $P(0)$ es válida y , para cualquier n, de cumplirse $P(n-1)$, se cumple $P(n)$, entonces la propiedad $P(n)$ también se

Correspondencia: Dra. Mª Luisa Canals Pol-Lina. C/ Sta. Joaquina de Vedruna, 5, esc. 3-2º-2ª. 43002 Tarragona (España). E-mail: lcanals@galenics.com

cumple para cualquier *n*. En realidad lo único que hemos hecho es recorrer todo el rango de posibilidades lógicas. De cara a la práctica, en este artículo, intentaremos evitar en lo posible la utilización de estas notaciones matemáticas.

En la investigación práctica, en nuestro ámbito marítimo, nuestros objetivos no se entretienen tanto en filosofías sino que buscan sobretodo la prevención de riesgos en ese medio tan especial. En la historia de la sanidad naval hemos ido y seguimos en busca de la *causa* de esos riesgos; la epidemiología nos ha echado una buena mano ... aunque, como siempre en medicina, cuando "no sabemos" nuestro tratamiento es sintomático. Recordemos que las causas más importantes de fallecimiento de los trabajadores del mar en el pasado, fueron las enfermedades infecciosas que motivaron tantas cuarentenas famosas en la edad media. Nos consta que en 1348 ya existían en Venecia "inspectores de sanidad" que visitaban los barcos y les obligaban a adoptar medidas de desinfección. Así nació el término "cuarentena", primero eran 10 días, después 30, y luego se consideró que la frontera entre enfermedades agudas y crónicas estaba en cuarenta días; en Marsella en 1383 se aplicó la verdadera cuarentena de "quaranta dies". Mención especial en esta sección merece el devastador escorbuto en aquellos largos viajes en barco (ahora sabemos que es por déficit de vitamina C); por ejemplo Vasco de Gamma (1497) durante un viaje a la India indica que perdió por esta causa a más de la mitad de su tripulación. De esta enfermedad no se llegará a conocer la causa y su prevención hasta 1747 cuando James Lind, médico del navío "*Salisbury*", realizó un experimento que publicó en 1753 demostrando la utilidad del limón[2]. Simples medidas de higiene, las vacunaciones y una adecuada alimentación han sido suficientes para que esos riesgos dejaran de ser una plaga. La observación de los científicos usando un método ordenado y repetible, sin embargo, han sido la piedra angular que ha contribuido afianzando los conocimientos adquiridos.

Avanzando en la epidemiología de los riesgos laborales a bordo no debemos olvidar las nuevas entidades que aparecen con la era de la mecanización, para citar un ejemplo recordaremos aquellos fogoneros que tenían que aguantar un asfixiante calor, las vibraciones, los ruidos y la deficiente ventilación de la sala de máquinas, con las consecuentes intoxicaciones por gases, quemaduras por explosión etc. En el capítulo de accidentes, las grandes catástrofes en la mar son los naufragios. Los ha habido por diversas causas: *Griffith* (1850) por fuego 300 víctimas, *Prince* (1854) por un temporal 500 víctimas, *Central América* (1857) por vía de agua 400 víctimas, *Cimbria* (1883) colisión en Gibraltar 574 víctimas, *Titánic* (1912) iceberg 1517 víctimas etc. Pero nuestro tema no es hablar de prevención y seguridad a bordo, para ello tenemos otros medios que seguirán a la demostración de esos principios causales que habremos obtenido con la investigación. Un ejemplo importante de ese "a posteriori", útil pero a otro nivel, ha sido por ejemplo el convenio SOLAS (1974) en el que se recogen recomendaciones básicas; desde instrucciones sobre la construcción de barcos, compartimentado y estabilidad, instalaciones eléctricas, de máquinas, detección y extinción de incendios, dispositivos y medios de salvamento, radiocomunicaciones, seguridad de la navegación, transporte de carga, de mercancías peligrosas, buques nucleares y otras muchas que nos abren los ojos a ese amplio abanico de posibilidades de peligros a bordo en el día a día del trabajo marítimo.

Dejemos la búsqueda histórica y retomemos los objetivos de este artículo de formación continuada para que nuestro sextante no pierda el norte de ese pensamiento lógico antes mencionado. Nuestros objetivos son bastante amplios, los resumiremos en dos:

• Repasar conceptos básicos de bioestadística y epidemiología para ser aplicados a la Medicina del Trabajo Marítimo.
• Fomentar que la presentación de trabajos de investigación en nuestro ámbito siga estas bases del método científico de una forma lógica, comprensible paso a paso, a modo de guía práctica.

El método de organización de este texto combinará la inducción y la deducción, dejaremos la investigación de accidentes para nuestro compañero de artículo de formación continuada en esta revista; así pues empezaremos por ver a donde queremos llegar y a continuación iremos viendo las bases.

FASES DE UNA INVESTIGACIÓN

Con una visión metodológica actualizada definiremos y repasaremos en primer lugar las fases de una investigación:

• Formular una **hipótesis** (conceptualizamos el problema o la pregunta a investigar). Recordemos que la hipótesis **nula** (Ho: $x=\mu$) defiende la igualdad de los índices comparados y la **alternativa** (Ha: $x\neq\mu$) que existen diferencias significativas, esta puede ser **unilateral** (de una cola) - e.g. el fármaco A consigue más o bien que consigue menos curaciones que el B - o **bilateral** (dos colas) e.g. que difiere en + o en – en este caso necesitaremos más muestra al ser el contraste bilateral.

• Revisión bibliográfica del tema (fuentes: búsqueda de antecedentes, artículos de revista, bases de datos informatizadas como Medline o Embase mediante palabras clave - Keywords en los Medical Subject Heading = MeSH -, actas de congresos, recursos consultables incluso mediante internet …)

• **Reestructuración de la hipótesis primitiva**, así podemos formular los objetivos del estudio: general y específico. Esto variará según el tipo de estudio que nos planteemos: en los **descriptivos** sólo definiremos el problema de salud, la medida de frecuencia que utilizaremos, la población objeto del estudio y el periodo de tiempo de referencia; en los **analíticos** o inferenciales se incluirá el factor de exposición o intervención, la variable respuesta con la que queremos medir el efecto o exposición y la población de estudio.

• Justificación del estudio: son condiciones importantes el que sea relevante, original y viable.

• Diseño del estudio (definir las **variables**, el tipo de estudio más adecuado, la población y la selección de la muestra - **tipo de muestreo y tamaño** -, formularios de recogida de información, entrenamiento de encuestadores e investigadores, elección del paquete informático y estadístico a utilizar - base de datos, de **análisis estadístico**, de procesador de textos, de gráficos -, test estadísticos más apropiados …). Así por ejemplo podemos tener estudios observacionales (medida única = transversal o a lo largo de un periodo = longitudinal, retrospectivos = en el pasado o con seguimiento hacia el futuro = prospectivos) o estudios experimentales (existe manipulación de alguna de las variables a valorar). Los más interesantes en medicina del trabajo son los estudios de cohortes (longitudinales y básicamente observacionales, su objetivo principal suele ser valorar la historia natural de la enfermedad con los factores de exposición y establecer factores causales y pronósticos, muchos requieren un largo periodo de seguimiento)

• Trabajo de campo (se sigue el protocolo)
• Procesamiento de los datos (análisis estadístico y comparativo de los resultados para la discusión)
• Redacción del trabajo (estilo, normas de Vancouver …)
• Confección de **tablas y figuras**
• Confección del **material de apoyo** para la exposición o publicación (transparencias, diapositivas, normas de publicación según el tipo de artículo …)
Veamos ahora los conceptos fundamentales de la bioestadística y la epidemiología que nos ayudaran a establecer esa metodología de trabajo.

CONCEPTOS BÁSICOS EN BIOESTADÍSTICA

TIPOS DE VARIABLES

Una variable es un acontecimiento o característica observable y medible, que puede tener diferentes valores y que representa los conceptos que pretendemos estudiar en la investigación. Básicamente se clasifican en 3 grupos:

1.- **Dependientes** (variable resultado, es la que mide el efecto esperado) e.g cáncer de laringe

2.- **Independientes** (variables de exposición o explicativas posibles causas del fenómeno objeto de estudio) e.g. alcohol

3.- Otras:

• Confundidoras es decir distorsionan la relación entre la variable dependiente como factor de riesgo y alguna de las independientes a la que se asocia originando una asociación espuria o ficticia e.g. tabaco ya que las personas que consumen mucho alcohol también son fumadoras generalmente y el tabaco es un factor de riesgo para el cáncer de laringe.

• Modificadoras del efecto hacen variar la magnitud de la asociación e.g tabaco que influya sobre la asociación café – infertilidad y si no fuman no se asocian.

• Universales que son las que definen las características demográficas. E.g sexo, clase social …

La medición que nos dan las variables se puede hacer en dos escalas:

• **Cualitativa o categórica:** expresan grupos o modalidades en la escala **nominal** dicotómica (e.g. hipertensión si /no) o politómica (e.g: grupo sanguíneo A, B, O …) o en la escala **ordinal** (e.g.: clase social: alta, media, baja)

• **Cuantitativa**: en la escala métrica

a) Discreta: números enteros e.g. número de hijos

b) Continua: admiten decimales e.g. hemoglobina

c) Fechas: son útiles por ejemplo para calcular la edad = (fecha actual – fecha de nacimiento) / 365.25

La variabilidad en la medición de las variables puede tener un cierto grado de error. El error aleatorio es el inherente a la variabilidad del fenómeno medido e.g: número de pulsaciones puede variar durante el día, esto sería una variabilidad biológica. El error sistemático (sesgo) es debido a mediciones no pertinentes e.g. observador no entrenado. El grado de error se evalúa a través de la fiabilidad (e.g: el resultado se repite con observadores distintos utilizando el mismo método y condiciones) y exactitud (e.g. grado en el que representa el valor real, e.g. un aparato de glucemias)

A veces hay variables que son complejas como por ejemplo la del perfil de salud (e.g. Nottingham Health Profile mide 6 dimensiones de salud mediante 33 ítems mediante puntuaciones). La selección de variables se realizará en función de criterios de representabilidad, exhaustividad y recursos disponibles.

ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS, PROBABILIDAD, MODALIDADES DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL

En general un **parámetro** es cualquier índice descriptivo de una población (la media μ o la proporción π de sujetos con una cierta característica, la variancia etc.). Tenemos que tener muy claros los principios básicos de la inferencia estadística, sobre todo los siguientes conceptos:

• Distribución muestral: imaginemos que la prevalencia del hábito de fumar en una población es del 60 % si de esta población extraemos muestras al azar de tamaño n=10 habremos construido una distribución muestral de las proporciones de fumadores. Esta proporción observada p (se refiere a la muestra) está afecta de lo que llamamos error aleatorio del muestreo que fluctúa alrededor del verdadero valor π (a menor tamaño de la muestra más error aleatorio).

• Error estándar: es la raíz cuadrada positiva de la variancia de esa distribución, no confundir con la desviación estándar, porque su variabilidad está producida por el error aleatorio de muestreo. Cuando aumenta el tamaño de la muestra, disminuye el error estándar y las proporciones observadas están más próximas del verdadero valor π de la población. En el ejemplo anterior si se hubieran extraído n=100 individuos, las proporciones observadas estarían más cerca del verdadero valor π = 0.60 de la población. Esto permite que las distribuciones binomiales se aproximen a la ley Normal, debido al efecto central del límite. La distribución muestral de las proporciones puede considerarse que sigue una ley Normal de media π y error estándar $EE = \frac{\sqrt{\pi(\pi - 1)}}{n}$ para muestras tales que los productos $n\pi$ y $n(\pi - 1)$ sean mayores o iguales a 5 (muestras grandes)

• Intervalo de probabilidad: indica al investigador la zona donde se concentran las proporciones observadas, el intervalo de probabilidad 1 - α se define como el intervalo que tiene una probabilidad 1 - α (grande) de contener las proporciones observadas en muestras de tamaño n extraídas al azar de una población con una proporción teórica π conocida. El valor α asociado a dicho intervalo indica la probabilidad de que una proporción observada esté fuera de él por lo tanto deberá ser pequeño, por convenio consideraremos que una probabilidad es elevada si su valor es igual o superior a 0.95 (contendrá el 95 % de las proporciones observadas en dichas muestras) por eso se toma el valor α=0.05 (5%). Para calcular el intervalo de probabilidad exacto deberá calcularse con la ley binomial, sea cual sea el tamaño de la muestra, para muestras grandes el intervalo calculado con la aproximación normal tiende a coincidir con el intervalo exacto. Este intervalo parte del conocimiento de la proporción π de la población y mediante la teoría de la probabilidad (leyes binomial o normal) permite deducir las probabilidades de observar determinados valores p en muestras de tamaño n procedentes de dicha población.

• Intervalo de confianza: es el que está alrededor de p con la probabilidad 1 - α de contener la proporción desconocida verdadera π. Solemos usar el IC 95 %. En muestras pequeñas se pueden usar unas tablas; para las grandes lo calcularemos así $p \pm z_{\alpha} EE$, la precisión dependerá pues del tamaño de la muestra, cuanto mayor sea n más precisa será su estimación porque el azar tendrá menos influencia y disminuirá el error . A diferencia del anterior, este intervalo parte del conocimiento de una proporción p observada en una muestra de tamaño n y mediante la teoría de la estimación permite inducir los límites del intervalo que tiene gran probabilidad de contener la proporción π (desconocida) de sujetos de la población que presentan un determinado carácter.

Mención recordatoria debe hacerse al concepto de **probabilidad** (teoría que estudia los modelos que rigen los experimentos aleatorios). Es una aplicación, una medida de probabilidad es un número comprendido entre el 0 y 1 que goza de la propiedad aditiva cuando los sucesos son mutuamente excluyentes. Así la probabilidad de un suceso imposible es 0, la de un suceso seguro es 1, la probabilidad de sucesos simultáneos se calcula a partir de la probabilidad condicionada que sigue la ley multiplicativa p(A y B) = p(A) x p(B/A), si los sucesos son independientes p(A/B)=p(A) y p(B/A)=p(B). Para calcularla se utiliza la estimación estadística o mediante la fórmula de Lapalace [P(A) = casos favorables / casos posibles].

El **Teorema de Bayes** supone que conocidas las probabilidades subjetivas [a priori P(A) y P(no A)] y las condicionadas o verisimilitudes [P(B/A) o P(B/no A)] se pueden conocer las probabilidades a posteriori [P(A/B) o P(no A/no B)] es decir que conocidos los efectos o consecuencias de unos sucesos indagamos sobre sus causas o estados previos. En su aplicación concreta al diagnóstico clínico, por ejemplo, el teorema de Bayes permite estimar la probabilidad de la presencia de una enfermedad en un sujeto después de conocer si un síntoma está presente (o ausente). Sus aplicaciones epidemiológicas hacen referencia a la estimación de los valores predictivos de una prueba diagnóstica. La **sensibilidad** S es equivalente a la verisimilitud, probabilidad condicionada S/E de un resultado positivo entre los sujetos enfermos. La **especificidad** E es equivalente a la probabilidad condicionada de un resultado negativo entre los sujetos sanos nS/nE. Si la muestra es aleatoria, la proporción de sujetos enfermos es una estimación de su **prevalencia**. Entonces aplicando este teorema el **valor predictivo** positivo (VPP) es la probabilidad (“a posteriori”) de estar realmente enfermo si la prueba diagnóstica ha resultado positiva (disminuye al bajar la prevalencia de la enfermedad) y el valor predictivo negativo de estar sano si la prueba diagnóstica ha resultado negativa.

Tabla 1. Tabla 2 x 2 aplicando el teorema de Bayes

	Enfermos	No Enfermos	Totales
Prueba positiva	Px S = verdaderos +	(1-P)(1-E) =falsos +	PxS + (1-P)(1-E)
Prueba negativa	(1-S)xP= falsos -	(1-P)xE=verdaderos -	(1-S)xP + (1-P)xE
Totales	Prevalencia (= P)	1 - Prevalencia	1

Mirando la tabla 1, sabiendo las definiciones y aplicando el teorema de Bayes obtendremos las diversas fórmulas por ejemplo para el VPP (verdaderos+ / verdaderos+ más falsos +) o bien

$$VPP = \frac{P \times S}{P \times S + (1-P)(1-E)}$$

La fórmula de la **Ley Binomial** (ley de probabilidad de una variable discreta, por ejemplo permite modelizar la distribución de frecuencias de un cierto carácter dicotómico que se observan al extraer aleatoriamete - con reposición) sería la siguiente:

$$P(k) = \frac{n!}{k!(n-k)!}\pi^k (1-\pi)^{n-k}$$

e.g. ¿cuál es la probabilidad de que 60 pacientes repartidos al azar en 2 grupos con una p de asignación de 0.5 (es la π de la fórmula) queden 30 y 30 (es la K de la fórmula)? Calcúlalo como ejercicio.Te saldrá más del 10 % (acuérdate que "!" significa factorial en matemáticas 3!=3x2x1=6)

En cuanto a la ley de probabilidad de una variable continúa es importante recordar el concepto de densidad de probabilidad (matemáticamente los sumatorios se transformarían en integrales), la ley que las modeliza es la **Ley Normal**, esa variable tendrá de media μ y de variancia σ^2 (el intervalo $\mu \pm 2\sigma$ contiene aproximadamente el 95 % de los casos) el área bajo la curva es igual a 1 (100 % de los casos), existe una sóla ley Normal tabulada, la "ley Normal reducida" que tiene de media 0 y variancia 1. En las tablas o en la calculadora obtendremos los valores de z ($z=(x-\mu)/\sigma$). En el análisis de los datos tendremos que buscar el cálculo de este valor por ejemplo para dos colas siendo $\alpha=0.05$ tendremos que calcular para $\alpha/2$, es decir $z_{\alpha/2} = z_{0.05/2} = z_{0.025} = 1.96$

A la hora de planificar el estudio y su distribución muestral lo que realmente nos interesa es tener claro cual es nuestra **población de estudio**, hemos de definir unos **criterios de inclusión y exclusión** que pueden interferir en la calidad de los datos o la interpretación de los resultados. El coger a todos los individuos de esa población diana puede ser muy costoso por lo que se suele tomar una muestra que debe ser representativa para luego generalizar los resultados obtenidos. A veces nos tenemos que conformar con una población accesible de esa diana a la que aplicaremos los criterios de elegibilidad y así obtendremos la muestra que son los individuos que realmente entran en el estudio. El tipo de muestreo dependerá de las características del estudio y nos permitirá incluir en la muestra a los sujetos idóneos. Los procedimientos más habituales de **muestreo** son:

1.- Muestreo aleatorio es el ideal, precisamos de un listado de los individuos de la población. Puede ser simple (o elemental): aplicamos una tabla de números aleatorios a un listado numerado (cada uno tiene la misma probabilidad de ser elegido).

2.- Muestreo sistemático: elegimos al primer individuo por el método anterior pero luego sacamos los individuos con una cadencia determinada, puede ahorrar tiempo y esfuerzo. Cuidado con ello puede ser nefasto si la distribución de la lista es cíclica e.g siendo K=7 para una muestra de los reconocimiento médicos del año, me sale como primer número el 3, si quiero evaluar el uso del audiómetro y nos desplazamos a un localidad donde no hay audiómetro los miércoles, si toca evaluar esa muestra obtendré un resultado sesgado (a lo mejor es el único día que no hacemos audiometrías).

2.- Muestreo estratificado: distribuimos a la población por estratos e.g.: grupos de edad y sacamos de estos grupos homogéneos las muestras aleatoriamente, de forma uniforme (igual número por estrato), proporcional (en función del número de individuos de cada estrato) u óptimo (el estrato más numeroso será el más representado).

3.- Muestreo por conglomerados: cada uno es heterogéneo e.g.: colegios de una ciudad, forman parte de la muestra todos los individuos, o una muestra representativa si fuera muy grande, de los conglomerados elegidos aleatoriamente.

4.- Muestreo empírico (no azar): puede ser por cuotas (se eligen a los individuos según las mismas proporciones que están en la población pero no de forma aleatoria, los resultados no pueden extrapolarse a la población. Sin método no tiene rigor científico. El muestreo consecutivo

consiste en elegir durante un tiempo a todos los individuos que acudan que cumplan el criterio.

Elegir el grado de significación es importante a la hora de establecer el margen de error en nuestras conclusiones. El error que nosotros aceptamos es el nivel de significación. Es el **error tipo a o tipo 1** (probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es verdadera), se suele utilizar <0.05 ($p<0.05$), si es superior no se acepta como significativa la diferencia hallada; si $p<0.001$ hablamos de diferencias muy significativas.

La **potencia** de un test estadístico es $1 - \beta$ es decir la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es falsa. Cuanto mayor sea $1 - \beta$ mayor será la potencia del test (β o error tipo 2 es la probabilidad de aceptar la hipótesis nula cuando esta es falsa, cuando disminuimos el error α tendemos a aumentar el error β). Para conseguir aumentar la potencia tenemos 3 opciones: mejor cuanto más distintos sean los test que comparamos; aumentar el riesgo alfa para disminuir el beta pero no debemos aumentarlo más de 0.05; $1 - \beta$ aumenta al aumentar la muestra ya que disminuye la dispersión de la misma (ahí sí podemos actuar).

El cálculo del **tamaño muestral** es un proceso subjetivo que depende en gran medida de las decisiones adoptadas por el investigador.

• Para la estimación de parámetros:

a) Estimación de una media (podemos utilizar los conceptos de error estándar y del intervalo de confianza (siendo s la desviación estándar, $\hat{I}M^2$ el cuadrado de la mitad del intervalo de confianza deseado). $EE = \frac{s}{\sqrt{n}}$ o bien $n = \frac{Z\alpha \times S^s}{\Delta M^2}$

b) En una proporción $n = p(1-p) / EE^2$ si calculamos un porcentaje de no respuestas R podemos ajustarlo así $n_a = n / (1-R)$. En estudios de prevalencia se usa $n = [p(1-p) Z^2_{\alpha/2}] / e^2$ donde e es la precisión deseada

Para la comparación de dos grupos o contraste de hipótesis debemos decidir cual es la diferencia suficiente (D), la potencia que queramos que tenga el estudio para detectar la diferencia y el nivel de significación para el contraste de hipótesis de la diferencia entre ambos grupos. Para una prueba bilateral en proporciones será $n = [2p(1-p) Z^2_{\alpha/2;p}] / D^2$ en el caso de medias substituiremos p(1-p) por la variancia de ambas poblaciones σ^2

En la mayor parte de estudios epidemiológicos el número de variables incluidas en el estudio suele ser mayor de dos, por lo que el tamaño muestral requerido suele ser mayor que el calculado con las fórmulas precedentes

COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS

La hipótesis estadística a contrastar recibe el nombre de hipótesis nula Ho. Las pruebas de comprobación de hipótesis pueden clasificarse en dos grandes grupos:

Pruebas de conformidad (o de bondad de ajuste): verifican hipótesis sobre la forma de la distribución de la población y sobre el valor de un determinado valor de la población e.g. saber si es verosímil que de una muestra de 30 sujetos con 12 bebedores procede de un población con 60 % de bebedores

Pruebas de Independencia: verifican a partir de una relación entre variables observadas en una muestra, si dichas variables están o no relacionadas con la población origen e.g. saber si en la población origen el tipo de tratamiento (A o B) está relacionado con la respuesta (+ o -), a partir de una muestra de 20 sujetos en la que la proporción de éxitos con el tratamiento B es superior a la del tratamiento A. Estudiaríamos la relación entre dos variables cualitativas mediante el χ^2, el análisis de la variancia estudia la relación entre una variable cualitativa y una cuantitativa (esta prueba también puede estudiar la homogeneidad, si los estratos tienen pocos efectivos se utilizaría la prueba exacta de Fisher o la corrección de Yates), la relación entre variable cuantitativas se estudia mediante la regresión (variable dependiente efecto con las independientes o causales, procedimiento de mínimos cuadrados para hallar la recta que mejor se ajuste a los datos) y la correlación (cálculo de la covariancia y el coeficiente de correlación de Pearson que va de –1 a +1).

Las pruebas de significación y de hipótesis están encaminadas a rechazar la hipótesis nula con una pequeña probabilidad α de error. Cuando se obtiene un resultado no significativo (hipótesis alternativa no demostrada o resultado no concluyente) la conclusión es que nada se opone a aceptar la hipótesis nula. Cuando el valor es significativo se incluye el grado de significación p. La expresión muy significativo no tiene nada que ver con la magnitud del efecto ni con la intensidad de la relación entre las variables, por eso conviene no sobrevalorar la importancia del valor p hallado. Lo que realmente importa es la magnitud del efecto es decir el intervalo de confianza.

La inferencia estadística puede ser paramétrica si se aplica a distribuciones normales (en forma de campaña de Gauss) o no paramétrica distribuciones no normales o muestras pequeñas. Los datos pueden ser independientes o apareados. El test de Kolmogorov-Smirnov sirve para ver el ajuste a la normal para una muestra solamente, otros son el de U- de Mann-Whitney y el test de Wilcoxon.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Estos estudios consideran a las variables de una en una en su descripción. Para tener una visión general haremos una

clasificación de los **tipos de estudios** (la mayoría tienen como unidad de análisis al individuo):

a) **Experimentales**: ensayos clínicos (ensayos aleatorios controlados), ensayos de campo, ensayos comunitarios (de intervención y base poblacional). La ética (Declaración de Helsinki) es muy importante en estos estudios ya que existe manipulación del efecto por parte del investigador, se requiere consentimiento informado y un Comité de Ética. Para el tema de fármacos existe la Ley del Medicamento 25/1990 de 20 de diciembre y para los ensayos clínicos y sus fases el RD 561/1993

b) **No experimentales**:

Descriptivos: informe de un caso, series de casos, transversales (prevalencia), ecológicos (correlación, de base poblacional).

Analíticos: cohortes (seguimiento), casos y controles (casos referentes), transversales (prevalencia), ecológicos.

En los estudios descriptivos tabulamos los datos y los ordenamos por frecuencias, se calculan parámetros de tendencia central como la media aritmética, la mediana (valor que ocupa el centro de la distribución), la media ponderada y la moda; de dispersión como la desviación estándar o típica, la varianza (cuando la elevamos al cuadrado), los coeficientes de variación; y de posición como los percentiles o centiles, deciles cuartiles. También existen índices de forma como el índice de curtosis y el índice de asimetría, veremos como es esa curva de Gauss.

Medidas de frecuencia:

Número: cantidad absoluta de sujetos con esa característica

Proporción: cociente entre 2 frecuencias absolutas en el que el númerador está incluido en el denominador

Razón: cociente entre dos cantidades en el que el numerador no está incluido en el denominador. La Odds es un tipo de razón en la que el numerador representa la probabilidad de que ocurra un suceso y el denominador la probabilidad de que no ocurra. Odds = proporción / 1-proporción y Proporción = Odds / (1 + Odds). La tasa es una razón de cambio entre dos magnitudes puede ser absoluta o relativa

Prevalencia e incidencia

La prevalencia puntual es el número de casos existentes en un momento dividido por la población total en ese momento. La prevalencia de periodo es el número de casos existentes en el momento to más el número de nuevos casos entre to y t1 dividido por la población a la mitad del intervalo.

La incidencia es el número de casos nuevos que surgen en una población a lo largo de un periodo de tiempo. La acumulada valora el riesgo los divide por la población libre de enfermedad al inicio del periodo; si se producen pérdidas se aplica el método actuarial R= A / [N-w/2]. La tasa de incidencia valora la velocidad de aparición de los nuevos casos con respecto al tamaño de la población, es decir en el denominador tendremos la suma de los periodos de riesgo de cada uno de los sujetos expuestos a lo largo del periodo especificado (densidad de incidencia)

Cuando la enfermedad es rara la prevalencia = incidencia x duración de la enfermedad y el riesgo de un suceso (R, incidencia acumulada) es igual a la tasa de incidencia por el intervalo de tiempo de seguimiento si es corto o bien R = 1 – $e^{-I\ \hat{I}t}$

Medidas de asociación

Pueden ser absolutas (e.g. diferencia de riesgos entre expuestos y no expuestos, sería además una medida de impacto) o relativas como el RR **riesgo relativo**, estima la fuerza de una asociación (si =1 la exposición no está relacionada con la enfermedad, si >1 el riego en los expuestos es mayor que en los no expuestos por lo tanto hay asociación +, si >1 es un factor protector). E.g. RR=1.73 % el riesgo es un 73 % superior en los expuestos, RR = 3 los expuestos tienen 3 veces más riesgo que los no expuestos.

La **razón de Odds** (se usa sobretodo en los estudios de casos y controles) es la razón de los productos cruzados (a_1x b_o) / (a_o x b_1), tiene la ventaja respecto al RR de que su resultado es independiente de si se expresa en términos de riesgo de contraer la enfermedad o de no contraerla. Recordemos que simplemente la Odds = proporción /(1-proporciön). En las cohortes dinámicas se usa la **razón de tasas** que relaciona los expuestos y no expuestos con las personas tiempo.

Vertiente descriptiva del modelo lineal de regresión

Hallar la recta de regresión por el criterio de mínimos cuadrados, descomponer la suma de cuadrados (parte explicada por la recta de regresión ajustada y parte no explicada o residual), valoración del ajuste mediante el coeficiente de determinación r^2 = variación explicada / variación total, mide la intensidad de la relación. La vertiente inferencial del modelo supone que la población cumple los supuestos de linealidad, homocedasticidad, independencia y normalidad, nos da una ecuación tipo y = $\alpha + \beta x + \varepsilon$ (siendo α la constante, β la pendiente de la recta, y la variable dependiente, x la independiente, ε el resto).

APLICACIONES PRÁCTICAS EN BIOESTADÍSTICA

No nos asustemos de la bioestadística, lo que ha de prevalecer no son las matemáticas sino la lógica, muchas veces el análisis de los datos crudos con test simples nos dan la clave. La aplicación de los métodos de investigación a nuestra práctica en los trabajadores del mar y en la atención primaria es una cuestión de interés[3]. La estadística es simplemente un método de razonamiento sistemático con dos vertientes básicas la descriptiva y la inferencial, esta última es la que nos permitirá sacar conclusiones. Una forma de uso sistemático descriptivo sería por ejemplo entender como se construyen las tablas 2 x 2, en medicina del trabajo se utilizan mucho las variables de exposición y los casos y no casos (para acordarnos una nemotecnia es ir de 0 a 1, es decir, de no a sí como en la representación gráfica de las coordenadas ordenadas y abcisas). Así construiremos las tablas de contingencia (tabla 2):

Tabla 2. Tabla de contingencia 2x 2

	No Expuestos	Expuestos	Totales
Casos	a_o	a_1	m_1
No casos	b_o	b_1	m_o
Totales	n_o	n_1	n

$\chi^2 = \sum (\text{observados - esperados})^2 / \text{esperados}$; los grados de libertad corresponden al número de magnitudes independientes que intervienen en su cálculo menos las restricciones; vale 0 cuando la distribución observada coincide con la calculada y va aumentando a medida que las diferencias entre los efectivos esperados y observados (numerador) se hacen más grandes; se puede usar con corrección de continuidad de Yates si los efectivos esperados son >3 (restando 0.5 a la diferencia antes de elevar al cuadrado); en el caso de datos apareados se utilizaría la prueba de McNemar $\chi^2 = (a-b)^2 / (a + b)$. La parte inferencial no se quedaría aquí sino que compararía estudios y ayudaría a su interpretación, no sólo es cuestión de medir.

En Medicina del Trabajo los tipos de diseño que más se usan son los de cohorte y los casos y controles. Son muy útiles para medir los riesgos de la exposición. En los de cohorte además de los parámetros citados, es muy interesante calcular otros como la fracción atribuible en los expuestos, la diferencia de riesgos etc.

Para ajustar los factores de confusión se utilizan sobre todo las medidas estandarizadas y las comunes o uniformes: estratificación, Mantel-Haenzel, inverso de la varianza …

El análisis multivariante, en especial la regresión logística son métodos muy usados actualmente y también hay un incremento del metaanálisis para aprovechar los estudios ya realizados y ganar en el estudio de la evidencia científica[4].

El análisis de los datos a nivel estadístico dependerá del tipo de variable, según sea esta utilizaremos unos test u otros para medir asociaciones. Pero primero tenemos que comprobar que la muestra es representativa y cumple con unos criterios de aplicabilidad para poder llevar a cabo los test bioestadísticos que nos indicaran su comparabilidad para aceptar o refutar la hipótesis con como son las pruebas de conformidad, pruebas de homogeneidad, pruebas de independencia, correlación, regresión ... (Tablas 3 y 4 adaptadas de Hanley y Regliato)

EPIDEMIOLOGÍA

La **epidemiología** es una ciencia de investigación básica, estudia la distribución de las enfermedades (*ocurrencia*, según Miettinen, de las enfermedades en el hombre) o una condición fisiológica en las poblaciones humanas (*epidemos*, del griego, significa "sobre la población"), y los factores que influencian o determinan esa distribución; descubre las causas mediante la recolección y análisis de datos[5].

El método epidemiológico, siguiendo los principios básicos del método científico establecidos por François Magendie en el siglo XVIII fue dividido en tres etapas o niveles: descriptiva (características del proceso en estudio), analítica (comprobación de hipótesis) y experimental (se acepta o rechaza la hipótesis causal).

Tabla 3. Test bioestadísticos, comparabilidad /según Hanley y Regliato

Variable de exposición		Variable de respuesta		
		Categórica dicotómica	Continua	
			Distribución Normal	Distribución no normal
Univariante				
Categórica	Dicotómica	Prueba de Chi cuadrado	Prueba t de Student	Prueba rangos de Wilcoxon
	Nominal	Prueba de Chi cuadrado		
	Ordinal	Prueba del Wilcoxon		
Continua	Distrib. normal	Prueba t de Student	Correlación Regresión lineal simple	Correlación rango de Spearman
	distrib. no normal	Prueba rangos de Wilcoxon		
Multivariante				
categórica	Nominal	Regresión Logística	ANOVA	
	Ordinal	Regresión Logística	ANOVA	
continua	distribución Normal	Regresión Logística	Correlación parcial Regresión múltiple	

Tabla 4. Elección de la prueba estadística según sean las variables.

Variable de exposición		Variable de respuesta	
		Categórica nomina	Ordinal
Univariante			
Categórica	Dicotómica	Prueba de Chi cuadrado	Prueba U-Mann-Whitney
	Nominal	Prueba de Chi cuadrado	Prueba de Kriskal-Wallis
	Ordinal	Prueba de Kriskal-Wallis	Correlación de rango
Continua	Distrib. normal	ANOVA	Correlación rango de Spearman
	distrib. no normal	Prueba de Kriskal-Wallis	Correlación de rango
Multivariante			
categórica	Nominal	Regresión Logística	Regresión Logística
	Ordinal	Regresión Logística	Regresión Logística
continua	Distribución Normal	Regresión Logística	Regresión Logística

Las dos primeras formarían parte de la epidemiología observacional. Según Rothman "la tarea fundamental de la investigación en epidemiología es cuantificar la ocurrencia de la enfermedad", clara relación con la bioestadística.

Sus **usos o funciones** principales son:

a) Describir los problemas de salud de la comunidad (es el primer eslabón e.g. morbilidad, mortalidad)

b) Descubrir la etiología o factores de riesgo que influyen en la aparición de las enfermedades.

c) Describir la historia natural de las enfermedades

d) Identificar síndromes nuevos

e) Establecer sistemas de vigilancia epidemiológica

f) Identificar los grupos poblacionales más vulnerables

g) Evaluar la eficacia de los métodos de control

h) Instrumento de predicción

i) Evaluación de servicios y procedimientos sanitarios

Así, resumiendo[6], los usos de los estudios epidemiológicos se dividen en dos básicamente: investigación etiológica (generación de hipótesis – sobre todo los descriptivos; prueba de hipótesis – los analíticos y experimentales) y planificación (para identificación de los problemas y necesidades de salud y establecimiento de prioridades, los más útiles son los de morbilidad-mortalidad y los de prevalencia; y para la evaluación de programas deberíamos añadir los analíticos y experimentales). Si los tuviéramos que clasificar en función de la inferencia causal que proporcionan, la línea de ascenso iría desde los analíticos (casos y controles, cohortes prospectivas) a los experimentales (ensayos comunitarios no randomizados, ensayos comunitarios, ensayos comunitarios randomizados).

Causalidad es una palabra clave en epidemiología. Toda investigación etiológica, tanto experimental como no experiemnteal, investiga si un fenómeno (la enfermedad) tiene realmente su causa en otro (la exposición), esta asociación observada puede ser causal, ser debida al sesgo o al azar, o ser únicamente aparente[7]. La relación causa-efecto puede tomar forma de cadena o de red, las causas interaccionan y por lo tanto tenemos que tener en cuenta el fenómeno de la multicausalidad. Una causa suficiente (aunque pueda estar compuesta por causas contributorias) de una enfermedad es algo concreto de lo que siempre resulta la aparición de la misma; en toxicología "suficiente" es un concepto relativo que depende tanto de la dosis como de la resistencia de cada individuo. Una enfermedad no puede surgir sin una causa necesaria, aquí introduciremos el concepto de huésped y medio, por ejemplo una exposición al plomo en un sujeto susceptible. Si se elimina una causa necesaria se puede prevenir el desarrollo de la enfermedad sin ejercer influencia sobre los otros componentes de la causa suficiente. En la investigación epidemiológica[8] las hipótesis generalmente se refieren a fenómenos de causa efecto, esta hipótesis debe ser contrastable lo que significa que la corrección o incorrección de sus consecuencias puede ser verificada (o falseada públicamente).

En la epidemiología descriptiva las **variables epidemiológicas** están relacionadas con el lugar o factores geográficos (para comparaciones internacionales – migraciones, variaciones del propio país – diferencias norte-sur o urbano-rurales, diferencias locales – áreas de una ciudad), el tiempo o factores temporales (cambios seculares, variaciones estacionales, ciclos multianuales, conglutinaciones en el tiempo) y las personas o variables demográficas (edad, sexo, raza – constitución genética y etnia – hábitos, clase social – nivel socio-económico, ocupación, religión – normas, estado civil, personalidad, edad materna …).

Si estudiamos esas variables a lo largo del tiempo nos podemos encontrar con diferentes **patrones** (pongamos por ejemplo la edad en abcisas y la enfermedad en ordenadas): curva en ascenso - acción progresiva de un agente etiológico a lo largo de la vida (e.g. cáncer de pulmón); que luego descienda por disminución en la exposición o eliminación de un subgrupo de población susceptible o cambios en el huésped a una edad avanzada o una menor notificación en edades avanzadas (e.g. cáncer de cuello uterino); que el ascenso se estabilice en meseta porque las exposición-susceptibilidad sea importante en edades tempranas exclusivamente (e.g. cáncer primario de hígado en África); que haya un cambio de pendiente en el ascenso por dos grupos de estímulos diferentes uno que aparece a edades tempranas y otro que aparece en edades más avanzadas (e.g. cáncer de pecho); también puede ocurrir que descienda y vuelva a aumentar como sería el caso de un factor vírico que actúe sobre niños inmunodeficientes y produzca un aumento menos notable en adultos inmunológicamente competentes o por dos factores etiológicos distintos (e.g. ciertas leucemias); otra posibilidad es una recta horizontal porque la variable no tenga relación con la edad (e.g. leucemias linfoides crónicas en el Japón).

DISEÑOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y SUS APLICACIONES EN MEDICINA OCUPACIONAL

El primer estudio en el campo de la Medicina Ocupacional,

que podríamos etiquetar de epidemiológico, fue publicado en 1775 por Sir Percival Pott, se apercibió de la elevada ocurrencia del cáncer de escroto entre los deshollinadores (aunque no aclaró el mecanismo causal específico por el hollín que contiene diversos hidrocarburos aromáticos policíclicos y otros productos de la combustión, sobre todo en muchachos jóvenes – susceptibles - que cabían en las chimeneas). De hecho, esta disciplina fue básicamente clínica hasta entrados los 60. Ahora ya investigamos más los efectos subclínicos o a largo plazo de las exposiciones ocupacionales, por lo tanto es necesario un enfoque epidemiológico desde el individuo hacia la comunidad. La OMS las ha redefinido, ampliando del espectro de las enfermedades relacionadas con el trabajo, no solamente a las típicas con compensación económica, de ahí el estudio de la **morbilidad multicausal**.

Los objetivos de un estudio deben definirse con claridad. El investigador debe ser capaz de distinguir entre el nivel conceptual del problema y el empírico. Así, si la hipótesis es X causa Y se tratará de un problema **cualitativo** pero si nos preguntamos ¿cuánto afectará una determinada cantidad de exposición X al riesgo de Y? la conceptualización será **cuantitativa**. Si los objetivos están mal conceptualizados, el estudio tendrá unas perspectivas limitadas.

El marco efectivo en el que se estudia el problema científico se conoce como la **base del estudio**, es la experiencia de morbilidad de una población en el tiempo. Así, podemos conocer la incidencia de una enfermedad mediante el examen de todos los individuos de esa comunidad de trabajadores (un censo = una muestra del 100 %, una **cohorte**); o por comparación, en relación con la exposición de interés, de los casos de la enfermedad con una muestra de esa población base, es un diseño de casos-referentes o **casos y controles**. Si la morbilidad de la población en estudio la seguimos durante un periodo de tiempo, se dice que el estudio es **longitudinal** (ya sea en población dinámica o fija, son los más útiles para la investigación etiológica sobre todo las cohortes fijas cuyos miembros estaban libres de la enfermedad al entrar en el estudio, a veces es interesante introducir el concepto de personas-tiempo en el denominador) y si hacemos una sección transversal (un corte) de la base en un punto en el tiempo sería **transversal** (morbilidad, de prevalencia).

La prevalencia es un parámetro compuesto, que depende de la tasa de incidencia, del porcentaje de curación, de la letalidad y de la duración de la enfermedad (los que aún no tienen la enfermedad, los que se han curado y los que han muerto están excluidos de la población base). Estos estudios son generalmente descriptivos y su objetivo es resolver problemas particulares (específicos de lugar y tiempo), son más aptos para estudios de enfermedades estables de larga duración (no para las que provocan una selección de los individuos hacia el abandono del trabajo expuesto), su uso es más bien administrativo y limitado como científicos en el sentido etiológico, aunque son útiles en Salud pública y Medicina del Trabajo (e.g. prevalencia de exposición al plomo en una zona geográfica para localizar las condiciones de trabajo perjudiciales). Las enfermedades con un periodo de latencia corto o inexistente, e.g. síntomas respiratorios provocados por gases irritantes, sí se podrían beneficiar de un estudio transversal para información etiológica (relación temporal cercana entre exposición y morbilidad). En Medicina del trabajo se usan mucho las encuestas descriptivas sobre la salud de los trabajadores (mejor cuestionarios estructurados), estos programas de vigilancia deberían centrarse en grupos de riesgo específico y sus objetivos deberían estar claramente definidos de antemano (identificar individuos de riesgo, mejorar programas de cribaje y adecuar los recursos). Cuidado, los métodos poco sensibles no detectan a aquellos con la enfermedad de interés, y los poco específicos aportan demasiados resultados falsos positivos, pensar siempre en las consecuencias de nuestra intervención. Los **programas de vigilancia** pueden, por ejemplo, diseñarse para:

1. Estudiar regularmente a los trabajadores expuestos a riesgos profesionales conocidos.
2. Examinar a los trabajadores que entran en contacto con nuevos riesgos para la salud.
3. Mantener una vigilancia estricta de los trabajadores que tienen una elevada sensibilidad para contraer enfermedades relacionadas con el trabajo (por ejemplo, trabajadores mayores, atópicos, mujeres embarazadas)
4. Identificar, mediante programas de cribaje, a los trabajadores con un riesgo especial para contraer otras enfermedades (por ejemplo enfermedad coronaria), para poder prevenirlas.
5. Diagnosticar a los trabajadores que padecen enfermedades leves y curables (por ejemplo ferropenia, trastornos de la refracción).
6. Diagnosticar las enfermedades crónicas que requieren un control regular, como la diabetes o la hipertensión.
7. Identificar a los trabajadores que no son aptos para determinados trabajo (e.g. los que padecen alergias, trastornos lumbares etc).
8. Someter a controles minuciosos a aquellos que tienen un estilo de vida poco saludable (e.g. fumadores importantes, alcohólicos, obesos etc) para ayudarles a superar el problema.

Para la medicina ocupacional, en cuanto a medir

exposiciones e investigar la causalidad, los estudios más interesantes como hemos dicho son los longitudinales. Con los de cohorte obtendremos como **medida de asociación** básica el riesgo relativo (RR= riesgo en expuestos / riesgo en no expuestos), cuando este es mayor que 1 la parte del exceso de riesgo provocado por la exposición es la proporción atribuible o fracción etiológica (FE = (RR-1) / RR) cuyo efecto puede ser aditivo o sinérgico (multiplicativo si el efecto conjunto de los factores individuales sobrepasa la suma). En los de casos y controles (los casos pueden aparearse con uno o más controles) la fuerza de la asociación se mide con la razón de Odds (OR estimación indirecta del riesgo de la enfermedad en los expuestos en relación a los no expuestos o controles). Cuanto más común sea la enfermedad en la base del estudio, la OR sobreestimará más el verdadero valor del RR si los controles son los no casos. Las cohortes de inicio son un caso especial que incluye a los individuos que han estado sometidos a la exposición desde el principio. Un problema importante de los estudios de cohortes son las pérdidas, que deben analizarse para poder evaluar posibles sesgos. Cuando los errores sistemáticos o la variación aleatoria perecen ser explicaciones poco probables de una asociación observada debemos evaluar si la asociación es realmente causal o simplemente estadística. Debemos utilizar todo el conocimiento disponible y comparar con otros estudios, en 1965, Sir Austin Bradford Hill formuló 9 criterios generales para discernir la causalidad:

1. Asociación fuerte: A más elevado y estable el RR más creíble, sin embargo una asociación débil no excluye causalidad.

2. Evidencia consistente: la misma asociación hallada por muchos científicos y bajo diversas circunstancias, aunque también se tiene que valorar el método usado y la falta de consistencia no excluye causalidad.

3. Especificidad de la asociación: asociación en ciertos grupos de trabajadores con exposiciones debinidas y el mismo patrón de morbilidad, aunque muchas causas simples pueden causar enfermedades diferentes.

4. Temporalidad: la causa debe preceder al efecto, a veces es difícil de verificar según el periodo de latencia.

5. Gradiente biológico: relación dosis-respuesta aunque no pueden excluirse los factores de confusión en tal relación.

6. Plausibilidad biológica: aunque a veces los mecanismos biológicos sean desconocidos para los científicos y ello no debe influir en la verdad científica.

7. Coherencia de la evidencia: si es apoyado por el trabajo experimental y la teoría aunque no está claro en que difiere la coherencia de la plausibilidad

8. Evidencia experimental: se suelen usar animales y la extrapolación puede ser posible a veces, aunque se hacen pocos de estos estudios en medicina ocupacional.

9. Analogía: pero cuidado se pueden hallar analogías ficticias.

Aunque los **estudios de intervención** tienen alguna semejanza con los experimentos, la imposibilidad de randomizar (aleatorizar) el material del estudio es una diferencia fundamental, al menos en el marco de la salud ocupacional. En un estudio de intervención las comparaciones antes-después se realizan dentro de la cohorte expuesta; adicionalmente pueden efectuarse comparaciones con un grupo de referencia o control. Una medida de asociación interesante en estos casos es la fracción prevenida entre los expuestos FP = 1- RR, la proporción de la reducción de la mortalidad por ejemplo que puede ser adscrita a la reducción de la exposición.

Si el diseño es retrospectivo, la enfermedad ya ha aparecido (las cohortes retrospectivas suelen estudiar mortalidad, riesgo de mortalidad esperada RME) y si es prospectivo, tenemos que esperar a que aparezca. Las ventajas de un **diseño prospectivo** son:

1.El estudio puede planificarse mejor que un estudio retrospectivo para dar cumplimiento a las necesidades del investigador.

2. Se pueden recoger los datos de la exposición sistemáticamente.

3. Se pueden medir distintas manifestaciones de la enfermedad.

4. Se pueden repetir las mediciones y exámenes médicos.

5. Los métodos de medición pueden estandarizarse y puede comprobarse su validez.

La gran desventaja es el tiempo requerido para obtener los resultados (especialmente las enfermedades crónicas con periodo de latencia largo) y el coste (aunque pueden recoger distintos datos de morbilidad, por tanto los costes por unidad de información no son excesivos y son de mayor calidad que los retrospectivos).

Para terminar, una pregunta importante es como **elegir el diseño** del estudio. En medicina ocupacional los más usados son los estudios analíticos de cohortes y los de casos y controles, aunque nos quedan en el tintero otros diseños como los análisis multivariantes (en especial la regresión logística), los de pruebas diagnósticas y factores pronósticos, la evaluación de la precisión y validez de los resultados de los estudios (con todos los tipos de sesgos), los estudios relacionados con el análisis coste-beneficio y la planificación de servicios9 y también el metaanálisis. Veamos en la tabla 5 las características pros y contras para diferenciar los 2 diseños más usados en medicina ocupacional y así poder decidir el que se adapte más a nuestras necesidades[10]:

Tabla 5. Comparación estudios de cohortes y casos y controles

Características	Estudios de casos y controles	Estudios de cohortes
- Historia natural de la enfermedad	Mal	Bien
- Planificación	Mejor en prospectivos	Idem
- Incidencia	No (sí en híbridos)	Sí
- Cálculo de riesgos	OR y FE	Todos
- Valoración de la exposición	Tras efecto	Mejor, s/t cambios en el tiempo
- Multiefectividad	No	Sí
- Sesgos	Muchos	Pocos
- Influencia en la mortalidad	Difícil de estudiar	Más fácil
- Control de calidad de la información	Más difícil	Más fácil
- Exposiciones raras	Sí	No
- Coste	Variable (menor que las cohortes prospect.)	Variable, en general más caros
- Tiempo	Menor que las cohortes prospectivas	Mayor en las cohortes prospectivas
- Reproductibilidad	Alta	Escasa (propectivos)
- Intervención	No	Sí, aunque discreta
- Personal	Depende	Depende
- Pérdidas	No	Sí
- Riesgo de obsoleto	Bajo	Mayor
- Como exploratorios	Sí	No
- Asociaciones débiles	No	Sí
- Comprensibilidad	Baja	Alta

Como aclaración final y volviendo a la necesidad de que toda investigación sea sistemática y objetiva recordaremos la definición del metaanálisis (surgió en los años 70 y en los 80 empezó a utilizarse en el campo de la medicina) como el conjunto de procedimientos que intentan combinar de manera cuantitativa las evidencias proporcionadas por los estudios que tratan de un cierto tema, analiza el principio de consistencia de las distintas investigaciones. Es a modo de resumen un método que permite la mera descripción de un proceso (puede aumentar la precisión de un estimador de frecuencia, puede valorar errores en investigación…), analizar factores de riesgo de enfermedad, identificar subgrupos especiales o simplemente justificar discordancias encontradas en diversos estudios. Esta técnica precisa de estudios de calidad, funciona mejor con los estudios experimentales. Calidad es lo que debemos buscar en nuestros estudios en el ámbito de la medicina ocupacional marítima, entre todos podemos avanzar en el esfuerzo. Esperamos que más investigadores trabajen en ello.

APARTADOS DE UNA PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

Varían en función de la revista[11,12] (suelen publicar en algún

número - generalmente el de enero - e incluso al final en todos, los requisitos que han de reunir los artículos para publicación[13,14]). Se informa de las peculiaridades del formato (DINA-4, a doble espacio, hojas numeradas en la parte central …), composición, contenidos y su extensión en número de páginas máximo, disposición bibliográfica (estilo Vancouver, Minnesota, Index Medicus, etc.), número de copias que se deben enviar etc. Es importante también considerar en qué sección de la revista va a ser publicado: originales, originales breves, notas clínicas, cartas al director, editoriales, diagnóstico y tratamiento, revisiones, artículos especiales y conferencias, conferencias de consenso, reportajes etc. El tema del copyright se debe de tener también en cuenta. Internet nos puede también ayudar en caso de dudas, en la tabla 6 tenemos algunas direcciones.

Tabla 6. Direcciones interesantes en internet para consulta

1.- ACP Journal Club (American Collegue of Physicians - American Society of Internal Medicine; e-mail: interpub@mail.acponline.org) http://www.acponline.org/journals/acpjc/jccite.htm
2.- Nombres abreviados de las revistas: http://www.nlm.nih.gov
3.- Normas de publicación de trabajos en Medicina Clínica: http://www.doyma.es/copiaini/revistas/mc/info_aut.htm
4.- http://www.msc.es/revistas/resp/199702/requisitos.htm

Aquí tenemos una chuleta de 20 cosas que debemos tener en cuenta para completar un trabajo, la veintiuno sería un profundo suspiro para finalizar, cruzar los dedos y esperar que salga en la revista:

1.- Título (lo suelen pedir en castellano y en inglés y va en la primera página)
2.- Autores (nombre completo y uno o dos apellidos)
3.- Centro Sanitario (nombre completo y dirección, cada vez es más frecuente pedir datos de contacto de los autor/es como por ejemplo el e-mail). Estos 3 primeros puntos forman parte de la primera página.
4.- Resumen (se recomienda que el texto sea impersonal, entre 150 y 250 palabras, se suele especificar: fundamento, métodos, resultados y conclusiones)
5.- Palabras clave (de acuerdo con el *Medical Subject Headings de Index Medicus*), entre 3 y 10.
6.- Resumen en inglés (Abstract). Estos puntos 4, 5, 6 suelen configurar la segunda página del manuscrito.
7.- Introducción (debe ser breve, pero suficiente y en el último párrafo que salgan los objetivos del trabajo)
8.- Material y métodos, otros usan Pacientes o Sujetos y Métodos (indicando el centro de realización, el periodo del estudio, las características de la serie estudiada, las técnicas utilizadas, los métodos estadísticos …)
9.- Resultados (relatan, no interpretan, se acompañan de tablas y figuras numeradas)
10.-Discusión (los autores deben exponer sus propias opiniones, el resultado y la aplicación práctica, las consideraciones de una posible inconsistencia de la metodología, la comparación con otras publicaciones, las directrices e indicaciones para futuras investigaciones)

I. Conclusiones

II. Bibliografía: se presentan en general según el orden de aparición en el artículo, la numeración de la cita suele hacerse con número volado y si hay muchos autores se puede poner “et al.”. Sólo comentaremos algunos casos especiales, seguir el estilo indicado en la revista. Para la citación de **editoriales** los americanos recomiendan esta forma de cita: primero el apellido de los autores seguido de las iniciales del nombre y separados por comas. La palabra “beyond” seguida de dos puntos, (en español se utiliza “de” o “en” cuando se trata de una apartado´, por ejemplo dentro de un capítulo de un libro) el nombre de la revista (existen tablas de abreviaciones, *List of Journals Indexed*, se pueden encontrar en el número de enero del *Index Medicus*, e.g.: “Medicina Marítima” es *Med Mar*, en algunas publicaciones el nombre de la revista va en cursiva), entre corchetes [editorial] punto, el nombre de la revista punto, el año las tres primeras letras del mes o meses (en inglés los nombres de los meses van en mayúscula, si son dos meses se separan por guión) punto y coma y luego si tienen número de volumen y/o número de revista (se puede usar un paréntesis) dos puntos y las páginas separadas por guión, y punto final. Si citamos material que hemos obtenido de un resumen varía el orden: título de dónde lo hemos sacado [abstract], nombre de la revista año mes volumen número, punto y las palabras Abstract of seguida de dos puntos y los nombres de los autores, título, revista, año, volumen, número, páginas separadas por guiones y punto final. Para el caso de citar material que hemos tomado de un **comentario** de un artículo, primero el autor del comentario (apellido e iniciales) punto, las palabras “Commentary on” y entre comillas el título, punto y el nombre de la revista donde aparece el comentario, punto, año mes, punto y coma, volumen, número, dos puntos, página, punto, nombre de la revista de origen, punto, año, punto y coma, volumen, número, dos

puntos y las páginas separadas por guión y punto final.

III. Gráficos: pueden ser de barras (simples, adosadas, segmentadas), circular (o tartas), para variables continuas se utilizan histogramas o polígonos de frecuencias, pirámides de población …

IV. Tablas: el título en la parte superior debe ser conciso pero con información completa sobre qué, cómo, cuando y dónde. Habrá una primera fila de encabezamiento, la última fila presenta los totales, las columnas dependen de los datos a presentar. Se puede incluir alguna nota explicativa al pie.

V. Figuras: pueden ser incluso fotografías, si aparecen personas no deben ser identificadas. Deben llevar un título y numeración arábiga, se admite un pie explicativo.

VI. Agradecimientos (se pueden citar tanto a personas como a entidades)

VII. Carta dirigida al director de la publicación, se indicará si se trata de un original, si ha sido financiado o forma parte de algún proyecto …

VIII. Dirección para “separatas” (suele ponerse en la página de título con los nombres de los autores y su identificación con rango académico o/y centro de trabajo, la dirección de contacto).

IX. Fotocopia de todo y copia del archivo en disquete / es o CD, en el formato que admita la revista, las fotos deben ir marcadas por detrás con su etiqueta identificativa, si es pertinente enviar el permiso para reproducción de material ya publicado o autorización del paciente si fuera identificable.

X. Original impreso y publicado (archivarlo en un lugar seguro para recordar incluirlo en el Currículum).

BIBLIOGRAFIA

1. Gran Enciclopedia Ilustrada. Ed. Danae, Barcelona, 1981.

2. Lind J. *A treatise of the scurvy*, Edimburg, 1753. (Ed. C.P. Stewart, Douglas Guthrie), Ed. Facs., Edimburgo, Edimburgh University Press, 1953, 104-148.

3. Argimón Payes JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud.* De. Doyma, Barcelona, 1993.

4. Gómez de la Cámara A. y cols. *Manual de medicina basada en la evidencia.* Jarpyo editores SA, Madrid, 1998.

5. Gálvez Vargas R, Guillén Solvas JE. Concepto y usos de la epidemiología. En: Piedrola Gil G, Domínguez Carmona M, Cotina Creus P, Gálvez Vargas R et al. *Medicina Preventiva y Salud Pública*, 8ª edición. Barcelona, Salvat Editores, 1988.

6. Salleras Sanmartí L. Estudios descriptivos. *Atención Primaria*, (6): 7, agosto-sep., 1989.

7. Henberg S et al. *Introducción a la epidemiología ocupacional*. Barcelona, 1990.

8. Barker DJP, Rose G. Epidemiología en la práctica médica. Ed. Masson. Salvat, Barcelona, 1992

9. Artells Herrero JJ. Aplicación del análisis coste-beneficio en la planificación de los servicios sanitarios. Ed. Masson SA, Barcelona, 1993

10. Domenech JM, Bolumar F, Delgado M et al. Diseño de estudios sanitarios. Ed. Signo, Barcelona, 1999

11. Trilla A. Beyond Medicina Clínica: Por qué y como se aceptan o rechazan artículos para su publicación en las revistas biomédicas (editorial). Med. Clin (Barc). 1990. Dec; (95) 19:732-734

12. Declaraciones adicionales del Comité Internacional de Directores Médicos. Med. Clin (Barc) 1994; 102:546-549.

13. Medicina Clinica. Manual de Estilo. Barcelona: Doyma, 1993.

14. Uniform Requeriments for manuscrips submitted to biomedical journals. N. Engl. J. Med 1997; 336:309-316